Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. H. U. Zollinger)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Progressive Multifokale Leukoencephalopathie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

FELIX BAUR

von Basel

1967

Juris Druck + Verlag Zürich
1968

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. H. U. Zollinger)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Progressive Multifokale Leukoencephalopathie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

FELIX BAUR

von Basel

Juris Druck + Verlag Zürich
1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Professor S. Scheidegger

Tag der Promotion: 30. Oktober 1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544303_0119

Zu den Entmarkungskrankheiten werden pathogenetisch ganz unterschiedliche Krankheiten gerechnet, so entzündliche wie rein degenerative Prozesse. Die Differentialdiagnose der Entmarkungskrankheiten im engeren Sinne (*Hallervorden,* 1940) bereitet auch heute noch – obwohl eine umfangreiche Literatur über dieses Gebiet vorliegt – erhebliche Schwierigkeiten, nicht zuletzt deshalb, weil die Ätiologie ungeklärt ist. Übergangsformen zwischen multiplen und diffusen Prozessen erschweren die Zuordnung zu entsprechenden Krankheitsbildern weiterhin. Das Ausmass der Entzündungszeichen ist nicht nur von der Krankheitsdauer, sondern auch von der Art des schädigenden Agens und der Reaktionslage des erkrankten Organismus abhängig und es werden somit die Schwierigkeiten deutlich, die sich beim Versuch ergeben, abzuklären, ob in einem bestimmten Fall die Entzündung echt, d.h. primär, oder reaktiv ist.

Aström, Mancall und *Richardson* beschrieben nun erstmals im Jahre 1958 ein neuropathologisches Krankheitsbild, welches sie *progressive multifokale Leukoencephalopathie* bezeichnet haben. Es wurde von anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere den oben erwähnten diffusen Entmarkungen, abgegrenzt. Nachdem weitere Beiträge anderer Autoren vorlagen, fasste *Richardson* diese und seine eigenen, zum Teil neuen Beobachtungen, insgesamt 22 Fälle, im Jahre 1961 zusammen. Er legte dabei die histopathologischen Kriterien fest. Heute sind insgesamt 48 Fälle bekannt geworden, welche mit Ausnahme von zwei Beobachtungen, alle zugleich eine chronische Grundkrankheit aufwiesen.

Als Charakteristika dieses neuropathologischen Prozesses sind über das Gehirn weitverstreute, zahlreiche, meist kleinere Entmarkungsherde vorhanden, welche öfters zu grösseren Gebieten konfluieren können. Die Intensität, die Ausdehnung und auch die Lokalisation im Grosshirn, dem Hirnstamm oder im Kleinhirn, können stark variieren. Als eine typische Gliareaktion werden Proliferationen von Oligodendrocyten mit grossen, runden, stark basophilen Kernen und fehlender Kernstruktur beschrieben. Diese Zellen sollen öfters eosinophile Einschlüsse aufweisen. Ausserdem finden sich etwa zu Riesenzellen umgewandelte Astrocyten, welche so dicht beisammenliegen können, dass vorerst ein neoplastischer Prozess in Betracht gezogen wird.

Nach *Jellinger und Seitelberger,* 1965, gelten als die hervorstechendsten klinischen Merkmale Hemiparesen, dann hirnpathologische Syndrome mit aphasischen und dysarthrischen Störungen, frontalen, parietalen und occipitalen Ausfällen unter häufiger Beteiligung des zentralen optischen

Systems, sowie schwere psychische Veränderungen mit Demenz oder Bewusstseinsstörungen. Im Terminalstadium sind nicht selten bulbäre oder pseudobulbäre Syndrome vorhanden. Epileptische Erscheinungen und Hirndruckzeichen wurden bisher nicht bekannt.

Auch bei der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie konnte die Ätiologie noch nicht geklärt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird die pathologisch-anatomische Beobachtung einer multifokalen Leukoencephalopathie mitgeteilt, wobei der Entmarkungstyp dem von *Aström* beschriebenen Bild entspricht. Weitere pathologische Befunde wie z.B. die Verkalkungen von Ganglien des Hirnstamms, sind ungewöhnlich, möglicherweise jedoch abhängig vom Alter des Kranken.

Eigene Beobachtung:
G. D., 16 Tage alter männlicher Säugling, Geburtsgewicht 2,660 kg.

Familienanamnese: Familiär auftretende Krankheiten sind nicht bekannt. Drei Schwestern des Kindes sind gesund.

Persönliche Anamnese: Viertes Kind einer 32jährigen Mutter. Wegen Querlage musste das Kind durch Sectio entbunden werden. Es fand sich bei der Geburt ein Hydramnion und eine Nabelschnurumschlingung. Das Fruchtwasser war stark mekoniumhaltig. Wegen Atemschwierigkeiten musste das Kind nach der Geburt in das Kinderspital Basel (Vorsteher: Prof. A Hottinger) eingewiesen werden. Bei der Aufnahme in die Klinik zeigte das 4 Std. alte Neugeborene eine ausgesprochen hypotone Muskulatur. Die Primitivreflexe waren nicht auslösbar. Die Sehnenreflexe jedoch erwiesen sich beidseits als gesteigert. Eine periorale und Akrocyanose konnten nachgewiesen werden, ausserdem eine Glossoptose und eine Mikrognathie bei etwas hohem Gaumen.

Über beiden Lungen waren Rasselgeräusche hörbar. Im Thoraxröntgenbild fanden sich Veränderungen, welche auf eine Aspiration hinwiesen. Das Blutbild zeigte eine Leukocytose von 28 750 mit Linksverschiebung bei einem Hämaglobinwert von 22,8 g/% und einem Hämatokrit von 66 %. Bei der routinemässigen Ösophagussondierung gelang es nicht, die Sonde wie üblich bis in den Magen einzuführen. Wegen der grossen Ernährungsschwierigkeiten wurde das Kind nach einer Woche zur Korrektur einer Hiatushernie auf die chirurgische Abteilung verlegt (Vorsteher: Prof. R. Nicole). Es wurde eine Ventrofixation des Magens vorgenommen und eine Gastrostomie angelegt.

Während der ersten postoperativen Tage war der klinische Verlauf unauffällig. Die beim Eintritt festgestellten neurologischen Ausfallserscheinungen blieben weiterhin bestehen. Die Ernährung erfolgte mittels Sonde durch die Gastrostomie. Später kam es zu den Zeichen einer Aspirationspneumonie. Dabei stieg die Körpertemperatur auf 40 Grad Celsius an. Zudem wurden Krämpfe beobachtet. Der Exitus letalis trat 16 Tage nach der Geburt ein.

Die *klinische Diagnose* lautete:

Hiatushernie, Brachyoesophagus, Mikrognathie.
Cerebrale Missbildungen, Fehlen der Primitivreflexe und des Schluckreflexes.
Aspirationspneumonie.
Zustand nach Gastrostomie und Ventrofixation des Magens.

Bei der 7 1/2 Stunden nach dem Tode vorgenommenen *Autopsie* S.N. 2027/65 fand sich (Protokoll auszugsweise):

Leiche eines sehr schlecht ernährten männlichen Säuglings. Wenige blaurote, nicht wegdrückbare Totenflecken. Haut schlaff, trocken und blass, Die Pupillen sind rund, isocor.

In der Mitte des Oberbauches findet sich eine 3 cm lange frische Operationsnaht mit Gummidrain. Die Zunge ist mit einem Faden am Mundboden fixiert. Der Unterkiefer ist sehr klein, der Oberkiefer steht deutlich über den Unterkiefer vor. Der Kopfumfang beträgt 32 cm. Die Vorderwand des Magens ist an der Bauchwand fixiert.

Brustsitus: Die Lungen sinken nur wenig zurück. Die Randpartien sind gebläht. Der Herzbeutel ist zart. Das Herz ist gut kontrahiert. Das Myokard ist auf Schnitt matt-grau-rötlich, ohne herdförmige Veränderungen. Die Herzklappen sind zart. In den zentralen Partien der Lungen finden sich luftleere, dunkelrote Gebiete, in den Unterlappen sind körnige, luftleere Bezirke. Die Bronchien zeigen eine mit Schleim belegte Mucosa. Der lymphatische Apparat der Zunge ist wenig entwickelt. Die Speiseröhre hat eine Länge von 9 cm. Sie ist mittelweit. Die Cardia liegt etwa 0,5 cm über dem Hiatus oesophagicus des Zwerchfells. Der Hiatus ist für einen Kleinfinger durchgängig. Der Magen ist mittelweit. Leber vergrössert, Oberfläche glatt, Kapsel zart, Gewebe feucht, blutreich. Nebennieren mittelgross. Rinde und Mark undeutlich voneinander abgetrennt. Linker Hoden im Scrotum, rechter Hoden klein im Leistenkanal. Pankreas: Schnitt fest, deutliche Läppchenstruktur.

Der Schädel wird nach der Tentoriummethode eröffnet. Falx cerebri und Tentorium cerebelli sind intakt. Die weichen Hirnhäute sind blutreich.

Gehirn: Gewicht 2280 g. Die Grosshirnwindungen sind vor allem frontal und parietal verschmälert, die Furchen deutlich ausgeprägt. Auf Schnitt ist das Hirngewebe im Bereiche der beidseitigen Stammganglien und der Brücke verhärtet und zum Teil mehr weisslich, dann auch gelb gefleckt. Die Umgebung der Seitenventrikel ist gleichfalls verhärtet und gelblich fleckig. Die Seitenventrikel sind mittelweit, Liquor klar. Die Kleinhirnhemisphären sind weicher, vor allem das Marklager.

Mikroskopische Untersuchung des Gehirnes

Im Gross- und Kleinhirn ist eine starke, zum Teil unregelmässige, leicht fleckige Entmarkung vorhanden. Im Kleinhirnmark ist das den Nucleus dentatus umgebende Gebiet bedeutend stärker geschädigt. Der Entmarkungsprozess ist unregelmässig, herdförmig oder fleckig verteilt. Das Band des Nucleus dentatus ist nicht überall mehr zu beurteilen. Wenige Markscheiden sind noch erkennbar. Sie zeigen dabei Unterbrechungen in ihrem Verlauf mit scholligem Zerfall. Einzelne Fasern sind auch kolbig aufgetrieben. Die einzelnen feinen Markstrahlen im Cortex und die U-Fasern zeigen ebenfalls degenerative Umänderungen mit herdförmigen kolbigen Auftreibungen und Unterbrechungen. Doch ist hier der Prozess weniger schwer. Im Centrum semiovale ist der Prozess als besonders intensiv zu bezeichnen. Er ist über beide Hemisphären ausgebreitet und eher intensiver als im Kleinhirn. Einzelne Markscheiden sind noch erkennbar, meistens in kleineren, unscharf abgesetzten Arealen.

In den Fettpräparaten kann man hier feststellen, wie ein starker Gewebsabbau vorliegt. In den Gliazellen sind Lipoide eingelagert. Solche Lipoide sind zum Teil abtransportiert und finden sich in Form grösserer Zellager um die Gefässe herum. In den feineren Gefässen des Cortex, d.h. in Gebieten ohne Markscheidenbildungen, haben die Endothelzellen gleichfalls Neutralfette gespeichert. In den Fettpräparaten des Kleinhirns ist die Abbaureaktion, d.h. die Entwicklung von eigentlichen Fettkörnchenzellen, eine geringere. Es sind hier weniger Lipoide vorhanden. Es scheint, dass der Prozess hier nicht so schwer ist, möglicherweise da er noch nicht so lange dauert. Es sind jedoch in Umgebung von Gefässen und in den Wandzellen Lipoide aufgenommen worden.

Bei der Darstellung der Glia zeigt vor allem die Oligodendroglia eine diffuse Proliferation. Auch hier ist diese herdförmige Proliferation auffallend.

Die Oligodendrogliazellen sind teilweise vergrössert, jedoch nicht wesentlich polymorph. Im Silberpräparat zeigen diese Elemente plumpe Ausläufer. Diese Gliazellen sind in Umgebung der starken Entzündungsherde besonders zahlreich.

Die protoplasmatische Glia ist in allen Entmarkungsgebieten als deutlich vermehrt zu erkennen. Es kommt vielfach zur Ausbildung eines dichten Gliafaserfilzes. Unter dem Ependym der Ventrikel sind überall starke gliöse Proliferationen vorhanden. Auch die Umgebung des Nucleus dentatus zeigt eine ausgesprochene gliöse Proliferation. Es sind gleichfalls Wucherungen der Astrocyten feststellbar. Im Cortex des Grosshirns, an Stellen mit wesentlichen Zell-Lichtungen, kommen Astrocyten vermehrt vor.

In den Schnittpräparaten sind entzündliche Prozesse erkennbar, welche herdförmig das Marklager durchsetzen. Um die Gefässe herum sind oft breite Mäntel von hämatogenen Entzündungszellen vorhanden, neben gliösen Elementen. Der eigentliche Grosshirncortex ist nur wenig in den Entzündungsprozess einbezogen. Stärkere Entzündungsinfiltrate finden sich in ventrikelnahen Gebieten vor allem des Grosshirns.

Epikrise

Es handelt sich hier um einen Prozess, welcher sich im Marklager abspielt und welcher gekennzeichnet ist durch eine ungleichmässige, fleckige Beschaffenheit. Gelbliche und weissliche Flecken sind schon mit blossem Auge auseinanderzuhalten. Sie zeigen auch gewisse Konsistenzunterschiede. Der Prozess lässt sich im Marklager des Grosshirns und in etwas geringerem Masse auch im Kleinhirn nachweisen und beschränkt sich auf die weisse Substanz. Der Cortex ist zellarm, aber wie die graue Substanz ohne wesentliche Schädigung. Grosse Gebiete des Centrum semiovale sind vollständig entmarkt, andere weitgehend in Entmarkung begriffen. Es handelt sich dabei um solche Gebiete, welche markhaltig sind in diesem Lebensalter. Einzelne Markscheiden sind in Zerfall begriffen. Es scheint, dass ursprünglich angelegte Markscheiden zerfallen, teilweise ist die Ausbildung und Markreifung gestört.

Die Abbaureaktionen der Myelinsubstanzen zu Neutralfetten sind ungleich stark, indem man mehrere Zentren nachweisen kann mit intensiverem Abbau.

Bei der Untersuchung der Glia zeigt sich, wie die Entmarkungsgebiete von protoplasmatischer Glia durchsetzt werden. Eine Proliferation von Oligodendroglia findet sich überall im Marklager. Teilweise sind solche Zellen gross und auch unregelmässig, so dass tumorartige Reaktionen entstehen.

In den Schnittpräparaten ist auch eine Entzündung erkennbar. Es sind deutliche perivasculäre Infiltrate vorhanden mit den Zeichen einer Zellemigration aus den Gefässen. Die Entzündungsreaktionen sind ausgeprägter in Umgebung der Ventrikel. Die Entscheidung, ob es sich hier um eine primäre oder eine sekundäre, d.h. reaktive oder symptomatische Entzündung handelt, ist, wie in allen solchen Fällen, eine recht komplizierte.

Es scheint, dass der Krankheitsprozess bei dem 16 Tage alten Kind bereits intrauterin eingesetzt hat. Auf Grund der histopathologischen Präparate scheint die Entzündung, insbesondere in dem ventrikelnahen Gebiet, eine primäre. Eine symptomatische Encephalitis lässt sich nicht ablehnen, da sich starke Abbauprozesse finden. Es ist hier auch zu bemerken, dass die Unterscheidung einer multiplen und einer diffusen Sklerose gleichfalls – besonders bei den sog. akut verlaufenden Formen – schwierig oder gar unmöglich sein kann.

In der vorliegenden Beobachtung ist bei dem 16 Tage alten Kind eine akut verlaufende multiple Sklerose abzulehnen. Nicht nur das Alter des Kindes spricht dagegen, sondern vor allem die Ausbreitung der Herde, welche nur auf die weisse Substanz beschränkt geblieben sind und nirgends die graue Substanz ergriffen haben. Einen bemerkenswerten Befund zeigt die Oligodendroglia. Es ist diese Zellform stark vermehrt. Die diffuse Sklerosierung des Hemisphärenmarkes, die bei Kindern in verschiedenen Formen etwa auftritt, zeigt in der Regel nicht diese schon makroskopisch auffallend fleckige Beschaffenheit. Es sind hier einzelne, nebeneinanderliegende Zentren nachzuweisen, die sich allerdings nicht überall besonders deutlich absetzen und welche auch miteinander konfluieren können.

Christensen und Fog diskutieren die verschiedenen Versuche, welche für eine Einteilung der Entmarkungskrankheiten vorgeschlagen wurden. Dabei werden berücksichtigt:

1. Heredität und klinischer Verlauf
2. zeitlicher, d.h. akuter-, subakuter-, chronischer Verlauf
3. anatomische Befunde und Pathogenese

In der eigenen Beobachtung wurde keine Familiarität festgestellt. Der klinische Verlauf des Gehirnleidens ist durch die Erkrankungen im Intestinal- und Respirationstrakt stark modifiziert, so dass keine Aussage möglich ist. Die während des Fieberanstieges entstandenen, als "Krämpfe" geschilderten Anfälle können nicht als eigentliche epileptische Anfälle bewertet werden, obwohl bei der Encephalitis periaxialis diffusa epileptische Anfälle typisch sind. Bei der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie wurden sie nie beobachetet. Doch ist nicht auszuschliessen, dass in frühkindlichen Erkrankungen Krämpfe auftreten könnten.

Peters gibt an, dass es selbst unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes und der klinischen Gesichtspunkte erst dann gelingen wird, Verwandtschaft und Identität der Entmarkungskrankheiten zu bestimmen, wenn die causale Genese bekannt ist. Eine Differentialdiagnose der Entmarkungsencephalitiden ist nach ihm nur auf Grund der Lokalisation und Ausbreitung möglich. Die frühzeitige Entmarkung bei auffallender Resistenz der Achsenzylinder und der Nervenzellen, die nachfolgenden gliösen und mesenchymalen Abbau- und Organisationsvorgänge sind allen in Frage kommenden Entmarkungskrankheiten gemeinsam. Auch der Mechanismus, welcher an einen Diffusionsvorgang denken lässt, scheint nicht verschieden.

In der eigenen Beobachtung weist die ausgedehnte, schwere Entmarkung im Bereich der Hemisphären auf einen diffusen, die fleckige Anordnung mehr auf einen herdförmigen Prozess hin. Eine akut verlaufende multiple Sklerose kann selten auch eine Konfluation der Herde aufweisen, so dass mehr ein diffuser Prozess vorkommt. Wie *Matthijs* 1954 angibt auf Grund seiner Kontrollen von Übergangsfällen, vermischen sich die Merkmale, welche für multiple oder diffuse Sklerose typisch sind.

Die von mehreren Autoren, darunter *Poser und v.Bogaert* und *Peters* diskutierte Annahme, dass grosse Herde durch Konfluieren aus kleineren entstehen würden, scheint für die eigene Beobachtung zuzutreffen.

Es stellt sich hier die Frage, ob das ungewöhnliche Entmarkungsbild durch einen raschen zeitlichen Verlauf verursacht worden ist.

Stewart berichtet über drei Erkrankungen an einer Encephalitis periaxialis diffusa, wobei in einem Fall die Krankheitsdauer nur neun Tage betrug. Neben grossen symmetrischen Herden im Marklager unter dem Calcarinacortex fanden sich Herde im Nervus opticus, in Mittelhirn, Pons und Cerebellum. Die Herde wiesen eine typische perivasculäre Anordnung auf. Die grösseren

Herde schienen durch Konfluation mehrerer kleinerer Herde entstanden. Es fanden sich perivasculäre Infiltrate neben geringen gliosen Proliferationen.

Über Beobachtungen von nur zwei Monaten und von dreieinhalb Monaten Dauer berichtet *de Vries*. Im ersten Fall fanden sich einige scharf begrenzte Herde im Prosencephalon mit fast totaler Entmarkung bei teilweise wenig scharfer Abgrenzung. Im zweiten Fall wurden unregelmässig geformte Herde von unterschiedlich intensiver Entmarkung gefunden in Verbindung mit schwerer Astrocytose, Fasergliose und ausgepragter perivasculärer Infiltration.

Weitere Fälle mit kurzem Verlauf des Leidens gibt *Peters* an.
Bei der Gegenüberstellung der verschiedenen Falle ergibt sich, dass auch bei annähernd gleich langem Krankheitsverlauf stark variierende Bilder vorliegen können.

In der eigenen Beobachtung lässt sich die Krankheitsdauer nicht genau bestimmen. Da ein sehr schwerer Entmarkungsprozess 16 Tage nach der Geburt nachgewiesen werden konnte, ist anzunehmen, dass das Leiden schon intrauterin entstanden ist. Die unregelmassige und unvollständige Ausreifung des Gehirns, verbunden mit dem Fehlen der Primitivreflexe schon bei der Geburt, weisen darauf hin.

W. Eisner beschreibt 1924 eine herdförmige disseminierte Sklerose des Gehirns bei einem 4 1/2 Monate alten Kind, welches von Geburt an eine steife Haltung der Beine gezeigt hatte. Dieses Kind, welches spontan geboren wurde, gedieh trotz guter Ernährung nicht und erbrach dauernd. Reflexe waren nicht auslosbar. An den Armen traten hie und da kurz dauernde Krämpfe auf. Der Exitus letalis trat nach einem Monat ein. Autoptisch fand sich eine Pneumonie mit Desquamation und Riesenzellbildungen. Das Gehirn wies eine hochgradige Sklerose auf, vor allem periventrikulär in der weissen Substanz des Grosshirns und auch im Kleinhirn. Im Kleinhirn wurden mehr fleckförmige, verschieden geformte Herde gefunden, ebenso in Medulla oblongata und Pons. Mikroskopisch wurde die unscharfe Begrenzung der Herde hervorgehoben sowie die Riesenzellbildungen im Gehirn, welche nicht sicher beurteilt werden konnten, jedoch eher als mesenchymal angesehen wurden.

Die Beschreibungen von *Eisner* stimmen vielfach mit den Befunden der eigenen Untersuchung einer multifokalen Leukoencephalopathie überein.

Christensen und Fog berichten von einem ungewöhnlichen Fall eines Morbus Schilder, welcher spater von *Astrom* zur progressiven multifokalen Leukoencephalopathie gerechnet wurde.

Aström, Mancall und Richardson teilen 1958 drei Befunde ungewöhnlicher Entmarkungsprozesse im Gehirn mit, welche als Komplikationen bei chronischer lymphatischer Leukämie (2 Fälle) und Hodgkin'scher Krankheit (1 Fall) aufgetreten waren. Sie verweisen dabei noch auf fünf ähnliche Beschreibungen aus der Literatur. Die Veränderungen waren charakterisiert durch das Auftreten kleiner, multipler, perivasculär angeordneter Herde mit Markscheidenzerfall. Die Achsenzylinder und die Nervenzellen blieben relativ intakt. Die Herde zeigten deutlich eine Tendenz zur Konfluation, so dass grössere Areale entstanden. Die Myelinabbauprodukte wurden zu sudanophilen Neutralfetten umgewandelt. Die Art der Entmarkung entspricht den Kriterien, wie sie *Hallervorden* 1940 aufgestellt hat für die "Entmarkungskrankheiten im engeren Sinne". Die grosse Zahl und die Variabilität der Herde wie auch ihre Begrenzung und Verteilung lassen auch eine Abgrenzung eines selbständigen Krankheitsbildes verständlich machen. Das Auftreten von sphärischen Zellen mit grossen, dunkel basophilen Kernen in Umgebung der Läsionen ist ungewöhnlich für die diffuse Sklerose. Diese Elemente wurden als veränderte Oligodendrocyten aufgefasst. Grosse, bizarre, teils mehrkernige Riesenzellen, welche gleichfalls nachweisbar waren, wurden von den Astrocyten abgeleitet. Dadurch kann eine wesentliche Zellpolymorphie auftreten, so dass histopathologisch ein tumorartiges Bild entstehen kann.

Aus der Beobachtung, dass die kleinsten Herde nur veränderte Oligodendroglia, aber noch keine Entmarkung zeigen, glauben *Christensen und Fog,* dass die Oligodendroglia massgeblich an der Ernährung und Bildung der Markscheiden beteiligt sei, und dass die Entmarkung die Folge der zerstörten Oligodendroglia sein könne.

Richardson fasst die progressive multifokale Leukoencephalopathie als sogenannte Zweitkrankheit, d.h. als eine bisher unbekannte Komplikation der oben erwähnten Grundkrankheiten auf. Er, sowie andere Autoren, geben jedoch an, dass das gleiche Geschehen auch sonst entstehen könne.

Jellinger und Seitelberger geben in ihrer 1965 erschienenen Zusammenstellung an, dass bei 40 Fällen progressiver multifokaler Leukoencephalopathie sechs vom retikuloendothelialen System unabhängig gewesen seien und in drei Fällen habe auch keine Grundkrankheit anderer Art vorgelegen. *Richardson* diskutiert die Möglichkeit, dass eventuell auch das hohe Alter gleiche Veränderungen schaffen könne wie die angeschuldigten chronischen Grundleiden. Da bei Kleinkindern eine gegenüber dem Erwachsenenalter unterschiedliche Reaktionslage vorliegt, braucht nicht ein chronischer Krankheitsprozess vorhanden zu sein. In der eigenen Beobachtung fand sich eine Missbildung des Magendarmtraktes, verbunden mit Ernährungsstörungen.

Richardson gibt 1961 einen Überblick über dieses Leiden. Er vergleicht zehn eigene Beobachtungen mit zwölf Fällen anderer Autoren. Die 1958 aufgestellten Kriterien der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie werden dabei neu überprüft und teilweise auch modifiziert. Die typischen Sklerosierungsprozesse des Gehirns wurden bei allen Fällen nachgewiesen, wenn auch Ausdehnung und Lokalisation der Herde stark variierten. In der Regel waren die Grosshirnhemisphären am stärksten befallen, öfters zeigten auch Hirnstamm und Kleinhirn schwere Veränderungen. Das Rückenmark war jedoch – wenn es untersucht wurde – nicht befallen. Die Astrocytenproliferation mit Riesenzellbildung war ungleich häufig. Die Veränderungen der Oligodendroglia mit Vergrösserung und starker Basophilie des Kernes und Verlust der Kernstruktur waren hingegen immer vorhanden. Auch die eosinophilen Kerneinschlüsse in den veränderten Oligodendrocyten wurden meistens gefunden. In den Mitteilungen von 1958 sind jedoch die Veränderungen im Kleinhirncortex noch nicht vermerkt. In drei Fällen waren in der Körnerschicht grosse Kerne festzustellen. Gegenüber früher wurde weiter betont, dass in Serienschnitten pro Herd mindestens ein kleines Gefäss gefunden würde, bei der grossen Gefässdichte wären daraus jedoch keine Schlüsse zu ziehen. Echte Entzündungszeichen in Form perivenöser lymphocytärer Infiltrate waren mit einigen Ausnahmen gering oder fehlten ganz.

In der eigenen Beobachtung finden sich in Grosshirn und Kleinhirn die für dieses Krankheitsbild typischen Entmarkungen, welche bis an den Cortex heranreichen und teilweise auch Cortexareal in Mitleidenschaft ziehen. Das Rückenmark wurde nicht untersucht. Die protoplasmatische Glia ist in den entmarkten Gebieten stark vermehrt.

Cavanagh et al. berichten über drei Fälle progressiver multifokaler Leukoencephalopathie. Dabei erfüllt einer die Bedingungen der diffusen Sklerose, die von *Poser und v. Bogaert* 1956 und von *Greenfield* 1958 gefordert wurden. Es war eine diffuse Entmarkung mit sudanophilen Abbauprodukten vorhanden, unter Schonung der subcorticalen Ü-Fasern. Die Grenzen der Entmarkungszonen waren meist scharf. Einige Herde am Rande grösserer Läsionen waren entweder als Ausläufer eines grossen Herdes oder als isolierte Herde zu bezeichnen.

Hedley-White et al. berichten über eine progressive multifokale Leukoencephalopathie mit typischen Entmarkungen bei Lymphosarkom. Riesenzellen waren vorhanden, während die Oligodendrocyten weniger charakteristisch verändert waren.

Während im allgemeinen das Ableben innerhalb von sechs Monaten eintritt, berechnet auf den Beginn der neurologischen Symptome, zeigte dieser Patient eine Überlebenszeit von fünf Jahren.

Ätiologisch wird auch eine abnorme Reaktion auf Infekte infolge Fehlens immunologischer Reaktionen in Betracht gezogen. Der Patient von Hedley war äusserst anfällig auf Infektionen. Bei seinem Tod zeigte er eine schwere chronische abszedierende Pneumonie. Eine erhöhte Infektanfälligkeit wurde auch bei vielen anderen Patienten bemerkt.

Deep et al. beschreiben eine Leukoencephalopathie bei Dermatomyositis und Hodgkin'scher Krankheit. Es fanden sich typische Entmarkungen in der linken Grosshirnhemisphäre sowie degenerative Veränderungen in der Körnerschicht des Kleinhirncortex. Veränderungen der Oligodendroglia, wie sie von *Richardson* als obligatorisch gefordert wurden, werden nicht vermerkt.

Gallai et al. gehen auf das verschiedene Verhalten der Mikroglia ein. Bei Penfield- und Cajal-Imprägnation wurden die gewucherten Gliaelemente als Mikrogliazellen identifiziert und nicht wie üblich als Astrocyten. Hinsichtlich der Ätiologie wurde auch auf Strahlenwirkungen und Anämien als wichtige Faktoren hingewiesen.

Die bei *Gallai* angeführte Häufung isolierter Herde im Rinden-Mark-Gebiet, auf die auch *Woolsey* et al. und *Lloyd* hinweisen, wurden in der eigenen Untersuchung nicht gefunden.

Richardson hält eine virale Entstehung als das wahrscheinlichste. Die Oligodendrocyten- und Astrocytenveränderungen mit den eosinophilen Einschlüssen finden sich vor allem bei Virusinfektionen.

Zu Rhein und Chou untersuchten elektronenmikroskopisch Gehirngewebe eines an progressiver multifokaler Leukoencephalopathie verstorbenen Patienten und fanden in Kernen veränderter Gliazellen virusähnliche Partikel, welche an Papova-Viren erinnern. Es wurde von ihnen auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die Entmarkung durch den cytociden Effekt eines Virus auf die Oligodendroglia hervorgerufen werden könnte.

Silverman und Rubinstein bestätigten die Beobachtungen von *Zu Rhein und Chou* und bemerkten, dass die Annahme einer Virusinfektion die Gliaveränderungen verständlich machen würde. Es ist bekannt, dass die Oligodendroglia am normalen Unterhalt der Markscheiden massgeblich beteiligt ist.

Der primäre Untergang der Oligodendroglia wurde von *Christensen und Fog* bei fehlenden Entzündungszeichen als Hinweis auf einen degenerativen Prozess gewertet. Es schliesst das eine Virusentzündung jedoch nicht aus, da der primäre Entzündungsprozess längst abgeklungen sein könnte, so dass nur mehr ein Gewebsschaden vorliegt.

Ein Virus wurde jedoch noch nicht isoliert. Nach *Jellinger und Seitelberger* halten die intranucleären Einschlüsse den Kriterien der Einschlüsse vom Typ A nach *Cowdry* nicht stand.

In der eigenen Beobachtung wurden keine intranucleären Einschlüsse gefunden.

Headington et al. beschreiben eine progressive multifokale Leukoencephalopathie bei angeblicher Lungentuberkulose und Sarkoidose. Es fanden sich auch im Rückenmark neuropathologische Veränderungen. Die Tuberkulinprobe war immer negativ. Mit Beginn der neurologischen Veränderungen trat auch eine Veränderung der Immunelektrophorese auf, im Sinne einer Hypergammaglobulinämie. Dieser Befund und die Angaben anderer Autoren, dass eine Grundkrankheit vorliege, welche auf das retikuloendotheliale System einwirke, veranlassen diese Autoren, einen Autoimmunmechanismus als Krankheitsursache in Erwägung zu ziehen.

Auch *Cavanagh* et al. und *Deep* et al. halten einen derartigen Zusammenhang für möglich. *Jellinger und Seitelberger* anerkennen das nicht, da die histopathologischen Befunde dagegen sprechen würden. Eine das retikuloendotheliale System betreffende Grundkrankheit mit sogenannter Blockierung dieses Systems liegt für mehrere Beobachtungen progressiver multifokaler Leukoencephalopathie sicher nicht vor.

Chandor et al. beschreiben zusätzlich zu den üblichen Veränderungen bei progressiver multifokaler Leukoencephalopathie Plasmazellen und Morulazellen, deren hyaline, acidophile Einschlüsse Russel'schen Körperchen entsprechen sollen. Das Vorkommen solcher Elemente bei entzündlichen Prozessen hält *Chandor* für ein weiteres Argument zugunsten einer viralen Ätiologie. Intranucleäre Einschlüsse nach *Cowdry* Typ A wurden wie von *Jellinger und Seitelberger* jedoch nicht beobachtet. Hyalinartige, eosinophile Strukturen, welche an Russel'sche Körperchen erinnern, wurden auch von *Mancall* beobachtet.

Eigenartig bei unserer Beobachtung sind die Verkalkungen der Ganglienzellen im Hirnstamm. Damit im Zusammenhang sind die Angaben von

Johnston interessant, welcher bei einem Fall von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie mit angeblicher Tuberkulose und Sarkoidose von Störungen im Calciumstoffwechsel berichtet. Zwei Fragen werden besprochen, einmal das Problem des Einflusses der Cortisontherapie, zum andern eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Vitamin D infolge der Sarkoidose. Ausser einigen Plaques der Arachnoidea wurden Verkalkungen nicht beschrieben.

In der eigenen Beobachtung können diese Verkalkungen mit Zirkulationsstörungen, d.h. Krämpfen, zusammenhängen und sind nicht direkt mit dem Sklerosierungsprozess in Verbindung zu bringen.

Kufs beschreibt zwei Fälle von Leukodystrophia progressiva hereditaria mit ausgedehnten Verkalkungen, vor allem an der Rinden-Mark-Grenze, teilweise auch mit verkalkten Ganglienzellen. Jedesmal hatte die Krankheit sehr lange, über 8 Jahre, gedauert. Der Entmarkungsprozess schien zum Stillstand gekommen zu sein, wie aus dem Fehlen von frischen Abbauprodukten in Form von Fettkörnchenzellen geschlossen wurde. Die Verkalkungen folgten den Gebieten stärkster Entmarkung. Der gesamte Prozess wird von *Kufs* als primär degenerativ aufgefasst.

Zusammenfassung

Pathologisch-anatomischer Bericht über eine multifokale Leukoencephalopathie bei einem 16 Tage alten Knaben bei gleichzeitigen Entwicklungsstörungen des Magen-Darm-Traktus. Histo-pathologisch fanden sich fleckförmige konfluierende Entmarkungen im Marklager des Gross- und Kleinhirnes. Neben einer Vermehrung der protoplasmatischen Glia war auch eine Proliferation der Oligodendroglia vorhanden. In den Ganglien des Stammhirnes und im Cortex des Gehirnes fanden sich Ganglienzellverkalkungen. Allgemein liess sich eine starke Entzündung feststellen. Möglicherweise ist die Entzündung als primär zu bezeichnen und kann eventuell auf eine Virusinfektion zurückgeführt werden. Es ist anzunehmen, dass der Prozess bereits intrauterin begonnen hat.

Literaturverzeichnis

Aström K.E., Mancall E.L., Richardson E.P. jr.: Progressive multifocal Leuko-Encephalopathy, Brain 81,93 (1958)

Cavanagh J.B. et al.: Cerebral Demyelination associated with disorders of the Reticuloendothelial System The Lancet, 1959, 524-529

Christensen E. und Fog M.: A case of Schilders disease in adult with remarks to the etiology and pathogenesis. Acta psychiatr. et neurol. scand. 30, 141-154,(1955)

Deep W. et al.: Leukoencephalopathy and Dermatomyositis in Hodgkin's Disease, Arch. int. Med. 113,635-640 Arch. int. Med. 113,635-640 (1964)

Eisner W. Über einen Fall von herdförmig disseminierter Sklerose des Gehirns bei einem Säugling, Virchow's Archiv 248,153 (1924)

Gallai M. et al.: Über einen Fall von sich zu Hodgkin'scher Krankheit hinzugesellender, progressiver multifokaler Leukoencephalopathie, Psychiatr. et Neurol. (Basel) 149,356 (1963)

van Gehuchten P. et Brucher J.M.: La forme transitionelle de la sclérose cérébrale diffuse de Schilder, Revue neurol. 104,108 (1961)

Hallervorden J.: Die zentralen Entmarkungskrankheiten, Dtsch.Z.Nhk. 150,201 (1940)

Headington J. and Umiker W.O.: Progressive multifokal Leukoencephalopathy, Neurology (Minneapolis) 12,434 (1962)

Hedley-White E.T. et al.: J.Neurop. and Exp. Neurol. 25,107 (1966)

Jellinger K. und Seitelberger F.: Beitrag zur "Progressiven multifokalen Leukoencephalopathie", Dtsch. Zschr. Nervenhk. 187,749 (1965)

Johnston R. F. et al.: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, Arch. int. Med. 111 (1963)

Kufs H.: Klinik, Histopathologie und Erbpathologie bei einer Familie mit familiärer juveniler diffuser Sklerose, Psychiatr. Neurol. mediz. Psychol., 6,12 (1954)

Lloyd O. und Urich H.: Acute disseminated demyelination of the brain associated with lymphosarkoma, The Lancet 1959, 529-530

Mancall E.: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, Neurology 15,693 (1965)

Matthijs E.: Sur un cas sporadique de leukodystrophie chronique à forme transitionelle entre la sclérose diffuse et la sclérose en plaques, Fol. Psych. N. Neerl. 511 (1954)

Peters G. in Lubarsch, Henke, Rössle: Handbuch der spez. pathol. Anatomie und Histologie, 13. Band 2. Teil, Bandteil A, Berlin – Göttingen – Heidelberg 1958

Pette H.: Die akut entz. Erkrankungen des Nervensystems, Leipzig 1942

Poser M. und v. Bogaert L.: Natural History and Evolution of the concept of Schilder's diffuse sclerosis, Acta psychiatr. 31, Kopenhagen 1956

Radermecker J.: Systématique et électroencephalographie des encéphalites et encéphalopathies, Paris 1956

Richardson E. P. jr.: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, New Engl. Journal of Medicine 265 (1961) Leuco-encéphalopathie multifocale progressive, Revue méd. Suisse rom. 84,126 (1964)

Silverman L. und Rubinstein L. J.: Elektron Mikroscopic Observation on a Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, Acta neuropathol. 5, 215 (1965)

Stewart T.G. et al.: Encephalitis periaxialis diffusa, Brain 50,1 (1927)

de Vries E.: On leucodystrophy and leuco-encephalitis. The old conception: diffuse sclerosis, Fol. psychiatr. neerl. 60,255 (1957)

Weinstein V.F. et al.: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and primary hypersplenism, J.clin.Pathol. 16,405 (1963

Woolsey R. und Nelson J.: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, Neurology 15,662 (1965)

Zu Rhein G. und Chou S.: Particles Resembling Papova Viruses in Human Cerebral Demyelinating Disease, Science 148,1477 (1965)

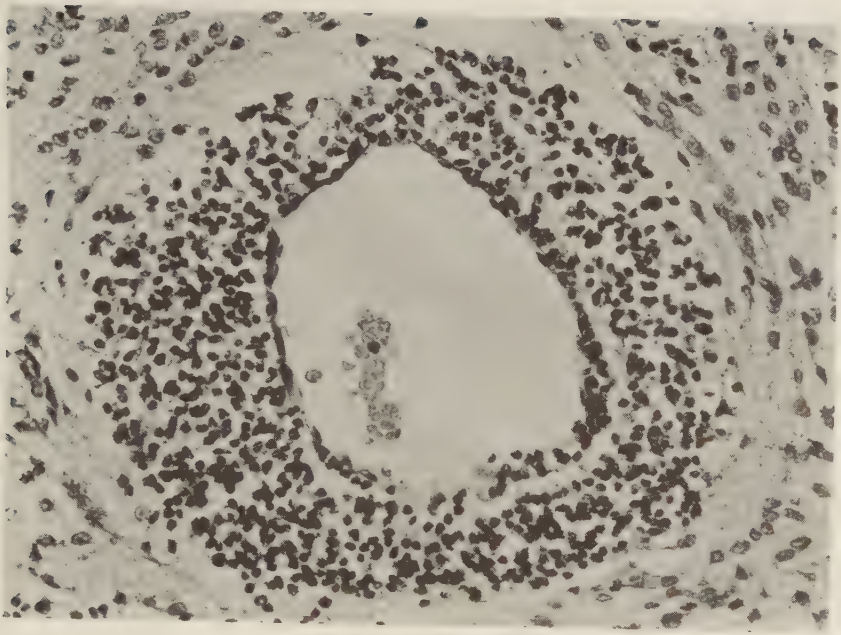

Abb. 1 Multifocale Leukoencephalopathie. Starke Entzündung. Perivaskuläre Entzündungszellen.
S. 2027/65

1:250

Abb. 2 Multifocale Leukoencephalopathie. Weitgehender Zerfall der Markscheiden im Grosshirnmark.
S. 2027/65

1 : 280